



AUSLEGESCHRIFT 1 149 013

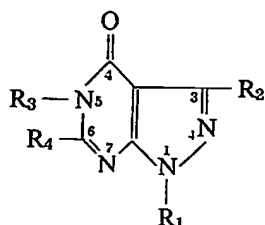
C 23975 IV d/12 p

ANMELDETAG: 26. APRIL 1961

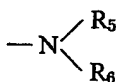
BEKANNTMACHUNG
DER ANMELDUNG
UND AUSGABE DER
AUSLEGESCHRIFT: 22. MAI 1963

1

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von 4-Oxo-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidinen der allgemeinen Formel



worin R₁ ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest oder einen Phenylrest, R₂ ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest und R₃ einen unsubstituierten oder durch Hydroxygruppen, Halogenatome oder den Rest



substituierten Alkylrest bedeutet, wobei R₅ und R₆ Wasserstoffatome oder Alkylgruppen oder zusammen einen gegebenenfalls durch ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom unterbrochenen Alkylrest darstellen, und R₄ für einen Alkyl- oder Aralkylrest steht, sowie von ihren Salzen und den quaternären Ammoniumverbindungen der 5-Aminoalkylverbindungen.

Beispiele von Alkylresten sind Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, Pentyl-(1)-, Pentyl-(2)-, Pentyl-(3)-, 2-Methylbutyl-(3)- oder Hexylreste.

Ein niederer Alkylrest R₂ ist insbesondere ein Methylrest. Vorzugsweise steht R₂ für ein Wasserstoffatom.

R₃ ist insbesondere ein niederer verzweigter oder gerader, an beliebiger Stelle verbundener Alkylrest, wie ein Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, Pentyl-(1)-, Pentyl-(2)-, Pentyl-(3)-, 2-Methylbutyl-(3)- oder Hexylrest; ein Hydroxy- oder Halogenalkylrest, wie die Hydroxy- oder Chlor-äthyl- oder -propylgruppe, oder besonders ein Dimethylamino-, Diäthylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino-, N-Methylpiperazino-äthyl-, -propyl- oder -butylrest.

R₄ ist z. B. ein niederer Alkylrest, wie ein Methyl-, Äthyl-, vor allem aber ein mehr als 2 Kohlenstoffatome aufweisender, wie ein Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, Pentyl-(1)-, Pentyl-(2)-, Pentyl-(3)-, 2-Methylbutyl-(3)- oder Hexylrest, besonders aber

Verfahren zur Herstellung von 4-Oxo-4,5-dihydro- pyrazolo-[3,4-d]pyrimidinen

Anmelder:

10 CIBA Aktiengesellschaft, Basel (Schweiz)

Vertreter: Dipl.-Ing. E. Splanemann, Patentanwalt
Hamburg 36, Neuer Wall 10

Beanspruchte Priorität:

Schweiz vom 11. Mai 1960 und 4. April 1961
(Nr. 5403 und Nr. 3929)

Dr. Paul Schmidt, Therwil, Dr. Kurt Eichenberger
und Dr. Max Wilhelm, Basel (Schweiz),
sind als Erfinder genannt worden

2

30 ein Phenylalkyl-, wie 1- oder 2-Phenyläthyl-, 1-Phenylpropyl- oder Phenylmethylrest.

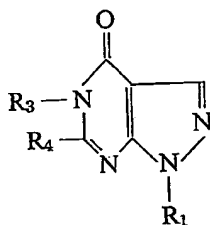
Die neuen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Insbesondere sind sie coronarerweiternd wirksam. Die neuen Verbindungen können somit als Heilmittel, vor allem bei Durchblutungsstörungen des Herzmuskels, aber auch als Zwischenprodukte zur Herstellung solcher Heilmittel dienen.

Die neuen Verbindungen sind bekannten Verbindungen gleicher Wirkungsrichtung überlegen. So bewirken beispielsweise das 1-Isopropyl-5-(γ-diäthylaminopropyl)-6-benzyl-4-oxo-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin und das 1-(sek.-Butyl)-5-(β-diäthylaminoäthyl)-6-benzyl-4-oxo-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin am isolierten Kaninchenherzen in der Versuchsanordnung nach Langendorff in einer Konzentration von 10 γ/ml eine Vermehrung des Coronardurchflusses um 78 bzw. 73%, während das gemäß dem Verfahren der deutschen Auslegeschrift 1 056 613 erhältliche 1-Isopropyl-4-diäthylamino-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin in der gleichen Konzentration nur eine Steigerung von 60% bewirkt.

309 597/326

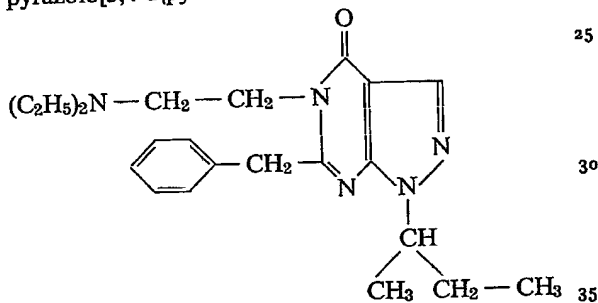
BEST AVAILABLE COPY

Besonders wertvoll als coronarerweiternde Mittel sind die Verbindungen der allgemeinen Formel



und ihre Salze, worin R₁ ein Wasserstoffatom oder vor allem einen niederen Alkylrest, besonders einen verzweigten, wie einen Isopropyl- oder sek.-Butylrest, darstellt, R₃ einen Diniederalkylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino- oder Piperazino-niederalkylrest, vor allem einen Dimethylamino- oder Diäthylaminoäthyl- oder -propylrest bedeutet und R₄ für einen Benzylrest steht.

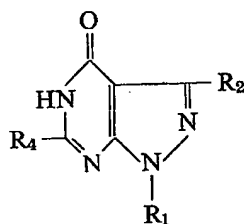
Ganz besonders wertvoll ist das 1-sek.-Butyl-5-(β-diäthylaminoäthyl)-6-benzyl-4-oxo-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin der Formel



und seine Salze.

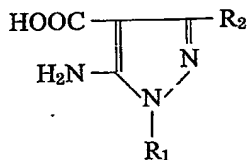
Die neuen Verbindungen werden erhalten, wenn man in an sich bekannter Weise entweder

- a) ein 4-Oxo-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin der allgemeinen Formel



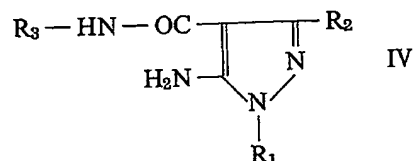
mit einem reaktionsfähigen Ester eines Alkohols der allgemeinen Formel R₃OH oder mit einem aliphatischen Epoxyd umgesetzt oder

- b) eine 3-Amino-pyrazol-4-carbonsäure der allgemeinen Formel

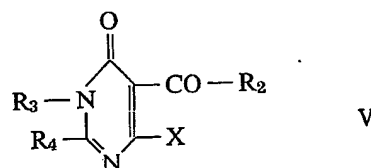


oder deren Ester oder Halogenide mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel R₄-COOH oder deren Estern, Halogeniden, Anhydrid, Amid oder Iminoäthern oder den entsprechenden Schwefelderivaten oder mit dem Amidin

oder Nitril in Gegenwart eines Amins der allgemeinen Formel R₃-NH₂ umgesetzt oder c) ein Pyrazolderivat der allgemeinen Formel

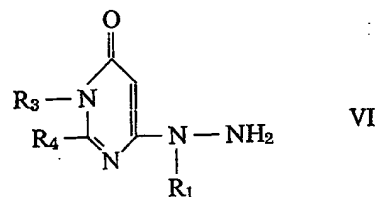


mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel R₄COOH oder deren Estern, Halogeniden, Anhydrid, Amid oder Iminoäthern oder den entsprechenden Schwefelderivaten oder mit dem Amidin oder Nitril kondensiert oder d) ein 4-Oxo-3,4-dihydro-pyrimidin der allgemeinen Formel



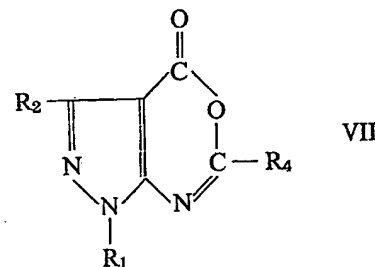
worin X für eine freie oder verätherte Mercaptogruppe oder ein Halogenatom steht, mit einem Hydrazin der allgemeinen Formel R₁-NH-NH-R₇, worin R₇ ein Wasserstoffatom oder eine Acylgruppe bedeutet, umgesetzt und gegebenenfalls vor oder gleichzeitig mit dem Ringschluß die Acylgruppe abhydrolysiert oder

- e) ein 4-Oxo-6-hydrazino-3,4-dihydro-pyrimidin der allgemeinen Formel



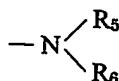
mit einer Säure der allgemeinen Formel R₂COOH oder einem reaktionsfähigen Derivat einer solchen Säure erwärmt oder

- f) ein 4-Oxo-pyrazolo[3,4-d]oxazin der allgemeinen Formel

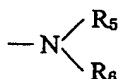


mit einem Amin der allgemeinen Formel R₃-NH₂ erwärmt und gegebenenfalls anschließend in erhaltenen Verbindungen mit einer Hydroxyalkyl- oder Halogen-

alkylgruppe in 5-Stellung diese in eine durch den Rest



substituierte Alkylgruppe umwandelt und/oder erhaltene Verbindungen, die in 5-Stellung eine durch den Rest



substituierte Alkylgruppe enthalten, quaternisiert und/oder erhaltene freie Verbindungen in ihre Salze oder erhaltene Salze in die freien Verbindungen überführt.

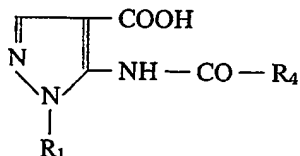
Als reaktionsfähige Ester sind bei der Verfahrensweise a) insbesondere solche starker anorganischer oder organischer Säuren, z. B. von Halogenwasserstoffsäuren, Schwefelsäure oder organischen Sulfonsäuren, z. B. Arylsulfonsäuren, wie Toluolsulfonsäuren, zu nennen. Die Reaktion wird in üblicher Weise, zweckmäßig in Anwesenheit basischer Kondensationsmittel, wie Alkalihydroxyden, -alkoholaten, -hydriden oder -amiden, durchgeführt.

Die Reaktion nach der Verfahrensweise c) kann z. B. so erfolgen, daß man ein 3-Amino-pyrazol-4-carbonsäureamid, das am Amidstickstoffatom durch den Rest R_3 substituiert ist, mit einem Ester, Halogenid, Iminoäther, Thioiminoäther oder Nitril einer Carbonsäure der allgemeinen Formel $R_4 - COOH$ umsetzt.

Die Verfahrensweisen b) und c) werden vorzugsweise bei höheren Temperaturen, gegebenenfalls in Anwesenheit von Verdünnungs- und/oder Kondensationsmitteln im offenen oder geschlossenen Gefäß durchgeführt.

Bei der Verfahrensweise e) wird die Säure der allgemeinen Formel R_2COOH vorzugsweise in Form ihrer reaktionsfähigen Derivate, wie ihrer Anhydride oder gegebenenfalls Orthoester, verwendet.

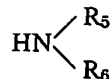
Bei der Umsetzung gemäß Verfahrensweise f) wird intermediär das Säureamid gebildet. Die als Ausgangsstoffe verwendeten Oxazine werden z. B. durch Wasserabspaltung aus 4-Carboxy-pyrazolen der allgemeinen Formel



z. B. mittels Anhydriden, wie Acetanhydrid, gewonnen.

Erhaltene tertiäre Amine lassen sich in üblicher Weise, z. B. mit reaktionsfähigen Estern von Alkoholen, wie Alkanolen oder Phenylalkanolen, quaternisieren. Hydroxyalkyl- oder Halogenalkylreste in 5-Stellung der erhaltenen Verbindungen lassen sich in an sich bekannter Weise in Amino- oder Ammoniumalkylreste umwandeln. Diese Umwandlung erfolgt beispielsweise durch Umsetzung einer Hydroxyalkyl- bzw. Halogenalkylverbindung — im Falle der Hydroxyalkylverbindung nach vorheriger

Umwandlung in einen reaktionsfähigen Ester — mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



Erhaltene Verbindungen von basischem Charakter bilden Salze mit anorganischen oder organischen Säuren. Als salzbildende Säuren kommen beispielsweise therapeutisch verwendbare in Frage: Halogenwasserstoffsäuren, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Perchlorsäure; aliphatische, alicyclische, aromatische oder heterocyclische Carbon- oder Sulfonsäuren, wie Ameisen-, Essig-, Propion-, Oxal-, Bernstein-, Glykol-, Milch-, Äpfel-, Wein-, Zitronen-, Ascorbin-, Hydroxymalein-, Dihydroxymalein- oder Brenztraubensäure; Phenylessig-, Benzoe-, p-Aminobenzoe-, Anthranilsäure; Methansulfon-, Äthansulfon-, Oxyäthansulfon-, Äthylensulfonsäure; Toluolsulfon-, Naphthalinsulfonsäuren oder Sulfanilsäure; Methionin, Tryptophan, Lysin, Arginin, Cystein oder Glutaminsäure. Erhaltene Salze lassen sich in die freien Basen, freie Basen in ihre Salze überführen.

Die neuen pharmakologisch wertvollen Verbindungen, ihre Salze oder entsprechende Gemische können z. B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden.

Sofern die beim erfindungsgemäßen Verfahren verwendeten Ausgangsstoffe neu sind, lassen sie sich nach an sich bekannten oder hier beschriebenen Methoden herstellen.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten 4-Oxo-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine der allgemeinen Formel II können durch Umsetzung von in 2-Stellung durch den Rest R_1 substituierten 3-Amino-4-carbäthoxy-pyrazolen mit Nitrilen der allgemeinen Formel R_4CN unter Verwendung von Natrium als Kondensationsmittel erhalten werden.

Die Erfindung wird in den nachfolgenden Beispielen näher beschrieben, wobei bei den als Ausgangsstoffe verwendeten Pyrazolo[3,4-d]pyrimidinen die Schreibweise mit den meisten Kerndoppelbindungen gewählt wurde. Die Temperaturen sind in Celsiusgraden angegeben.

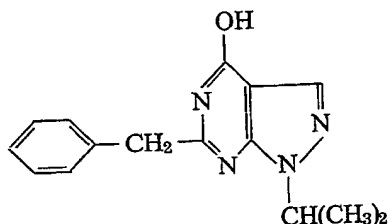
Beispiel 1

Eine Lösung von 5,4 g 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin in 30 cm³ 1 n-Natronlauge wird mit 1,95 cm³ Dimethylsulfat versetzt, und es wird 1 Stunde bei Zimmertemperatur gerührt. Man zieht hierauf die alkalische Lösung mit Äther aus und kristallisiert den Ätherrückstand aus Petroläther. 1-Isopropyl-5-methyl-6-benzyl-4-oxo-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin wird so in farblosen Kristallen vom Schmelzpunkt 96 bis 97° erhalten (Ausbeute: 4,2 g).

Das Ausgangsmaterial wird wie folgt erhalten:

In 50 cm³ Benzylcyanid werden 2,3 g Natrium fein zerkleinert und 9,9 g 2-Isopropyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol eingetragen. Man erhitzt dann 4 Stunden unter Rühren auf 110 bis 120°, versetzt nach dem Erkalten mit 100 cm³ Alkohol und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 150 cm³ 2 n-Natronlauge aufgenommen, die alkalische Lösung wird zur Abtrennung von Ungelöstem mit Chloroform ausgeschüttelt und dann mit 6 n-Salzsäure auf den pH-Wert 5 bis 6 gestellt, wobei ein festes Produkt ausfällt. Letzteres wird aus wenig

Alkohol umkristallisiert. Man erhält so 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin der Formel



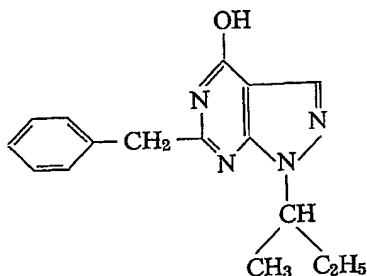
in farblosen Kristallen vom Schmelzpunkt 165 bis 166°.

Beispiel 2

Zu 14,1 g 1-sek.-Butyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin in 60 cm³ absolutem Alkohol gibt man eine Lösung von 1,15 g Natrium in 40 cm³ absolutem Alkohol und kocht nach Zusatz von 7,5 g Diäthylamino-äthylchlorid 4 Stunden unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen nutsch man die ausgefallenen Kristalle ab, dampft das Filtrat ein, versetzt den Rückstand mit 50 cm³ 1 n-Salzsäure und filtriert von wenig Ungelöstem ab. Das Filtrat stellt man mit 2 n-Natronlauge auf den pH-Wert 10 ein und extrahiert mit Äther. Das aus dem Ätherrückstand erhaltene Öl wird in 30 cm³ absolutem Alkohol gelöst und mit 28,4 cm³ 1,49normaler alkoholischer Salzsäure versetzt. Aus der eingedampften Reaktionslösung erhält man als Rückstand das 1-sek.-Butyl-5-(β-diäthylaminoäthyl)-6-benzyl-des Hydrochlorids vom Schmelzpunkt 147 bis 148° (Ausbeute: 15,3 g).

Das als Ausgangsstoff verwendete 1-sek.-Butyl-4-oxo-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin in Form 4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin kann wie folgt erhalten werden:

Zu 200 cm³ Benzylcyanid gibt man 13,8 g Natrium in kleinen Stückchen und anschließend 63,3 g 2-sek.-Butyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol. Man erhitzt in etwa 30 Minuten auf 110 bis 120° und rührt dann bei dieser Temperatur noch während 5 Stunden weiter. Nach dem Abkühlen versetzt man mit absolutem Alkohol und engt im Vakuum ein. Zum Rückstand gibt man verdünnte Natronlauge und extrahiert mit Chloroform. Die wäßrige alkalische Lösung wird mit Aktivkohle behandelt und filtriert. Das klare Filtrat stellt man mit 5 n-Salzsäure auf den pH-Wert 6 ein, worauf sich das 1-sek.-Butyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin der Formel



ausscheidet, das nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 154 bis 155° schmilzt.

Beispiel 3

In eine Natriumäthylatlösung, hergestellt aus 1,2 g Natrium und 300 cm³ wasserfreiem Alkohol, werden 13,4 g 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin eingetragen. Zur Bildung des Natriumsalzes wird 1 Stunde bei Zimmertemperatur gerührt. Man versetzt mit 5,5 g β-Dimethylamino-äthylchlorid, erhitzt 4 Stunden zum Sieden, dampft dann im Vakuum zur Trockne ein, löst den Rückstand in 100 cm³ 1 n-Salzsäure, stellt mit Natronlauge auf den pH-Wert 10 ein und nimmt das ausgefallene Öl in Äther auf. Der Ätherrückstand wird aus Petroläther umkristallisiert. 1-Isopropyl-5-(β-dimethylaminoäthyl)-6-benzyl-4-oxo-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin wird so in farblosen Kristallen vom F. 115 bis 117° erhalten (Ausbeute: 10,2 g). Das Hydrochlorid schmilzt von 229 bis 231°.

Beispiel 4

In eine Natriumäthylatlösung, hergestellt aus 1,2 g Natrium und 300 cm³ wasserfreiem Alkohol, werden 13,4 g 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin eingetragen. Zur Bildung des Natriumsalzes wird 1 Stunde bei Zimmertemperatur gerührt. Man versetzt mit 7 g β-Diäthylamino-äthylchlorid, erhitzt 4 Stunden zum Sieden, dampft dann im Vakuum zur Trockne ein, löst den Rückstand in 100 cm³ 1 n-Salzsäure, stellt mit Natronlauge auf den pH-Wert 10 ein und nimmt das ausgefallene Öl in Äther auf. Der Ätherrückstand wird mit alkoholischer Salzsäure versetzt. Letztere wird eingedampft, und der Rückstand wird aus Essigester umkristallisiert. Man erhält so das Hydrochlorid des 1-Isopropyl-5-(β-diäthylaminoäthyl)-6-benzyl-4-oxo-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidins in farblosen Kristallen; F. 202 bis 203° (Ausbeute: 11 g).

Beispiel 5

In eine Natriumäthylatlösung, hergestellt aus 1,2 g Natrium und 300 cm³ wasserfreiem Alkohol, werden 13,4 g 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin eingetragen. Zur Bildung des Natriumsalzes wird 1 Stunde bei Zimmertemperatur gerührt. Man versetzt dann mit 8 g γ-Diäthylamino-propylchlorid, erhitzt 4 Stunden zum Sieden, dampft dann im Vakuum zur Trockne ein, löst den Rückstand in 100 cm³ 1 n-Salzsäure, stellt mit Natronlauge auf den pH-Wert 10 ein und nimmt das ausgefallene Öl in Äther auf. Der Ätherrückstand wird aus Petroläther umkristallisiert. 1-Isopropyl-5-(γ-diäthylaminopropyl)-6-benzyl-4-oxo-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin wird so in farblosen Kristallen vom Schmelzpunkt 70 bis 71° erhalten (Ausbeute: 10 g). Das Hydrochlorid schmilzt bei 173 bis 175°.

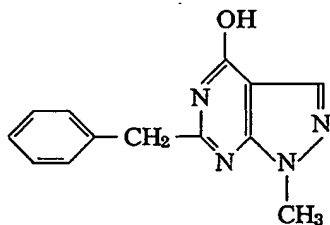
Beispiel 6

Zu 12 g 1-Methyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin in 75 cm³ Alkohol werden 1,2 g Natrium in 25 cm³ Äthanol gegeben. Man kocht 1 Stunde unter Rückfluß und gibt hierauf 6 g β-Di-

9
äthylamino-äthylchlorid zu, w weitere 3 Stunden zum Sieden erwärmt wird. Das ausgeschiedene Natriumchlorid wird abfiltriert, das Filtrat dampft man ein und kristallisiert den Rückstand aus Cyclohexan um. Man erhält das 1-Methyl-5-(β -diäthylaminoäthyl)-6-benzyl-4-oxo-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin in Kristallen vom Schmelzpunkt 83 bis 85° (Ausbeute: 6,2 g). Das Hydrochlorid schmilzt bei 219°.

Das als Ausgangsstoff verwendete 1-Methyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin wird wie folgt erhalten:

Zu einer Lösung von 8,5 g 2-Methyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol in 50 cm³ Benzylcyanid gibt man 2,3 g Natrium in kleinen Stücken und erwärmt anschließend unter Rühren auf 110 bis 120°. Nach 4 Stunden wird das Reaktionsgemisch abgekühlt und mit 100 cm³ Äthanol versetzt. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Zum Rückstand gibt man 150 cm³ 2 n-Natronlauge und extrahiert das überschüssige Benzylcyanid mit Chloroform. Die wässrige Phase wird durch Zugabe von 5 n-Salzsäure auf den pH-Wert 5 bis 6 gestellt, wobei ein fester Niederschlag ausfällt, den man abfiltriert und mehrmals aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält das 1-Methyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin der Formel



in Kristallen vom Schmelzpunkt 236 bis 237°.

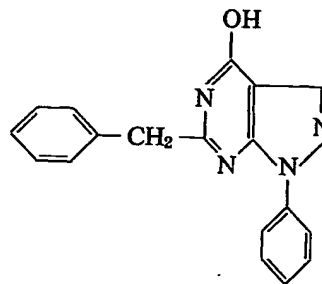
Beispiel 7

Eine Lösung von 800 mg Natrium in 10 cm³ Äthanol wird zu einer Suspension von 10 g 1-Phenyl-6-benzyl-4-hydroxy-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin in 100 cm³ Äthanol eingetragen und 30 Minuten unter Rückfluß gekocht. Hierauf gibt man 5 g β -Diäthylamino-äthylchlorid in 10 cm³ Alkohol zu und kocht weitere 3 Stunden. Das ausgeschiedene Natriumchlorid wird abfiltriert, und das Filtrat wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Den festen Rückstand kristallisiert man aus Cyclohexan—Petroläther um und erhält so das 1-Phenyl-5-(β -diäthylaminoäthyl)-6-benzyl-4-oxo-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin in Kristallen vom Schmelzpunkt 103 bis 105° (Ausbeute: 7,5 g). Das Hydrochlorid schmilzt bei 225°.

Das als Ausgangsstoff verwendete 1-Phenyl-6-benzyl-4-hydroxy-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin wird wie folgt erhalten:

In eine Mischung von 12 g 2-Phenyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol und 50 g Benzylcyanid gibt man 2,3 g Natrium in kleinen Stücken und erwärmt unter Rühren 4 Stunden auf 140°. Nach dem Abkühlen versetzt man das Reaktionsgemisch mit 100 cm³ Alkohol und stellt es mit 2 n-Salzsäure auf den pH-Wert 5 bis 6 ein. Es fällt ein Niederschlag aus, den man aus Chloroform—Petroläther um-

kristallisiert. Man erhält das 1-Phenyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin der Formel



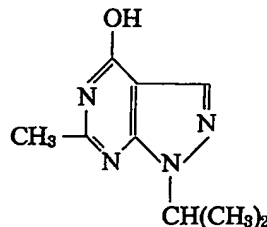
in farblosen Kristallen vom Schmelzpunkt 264 bis 265°.

Beispiel 8

In eine Natriumäthylatlösung, hergestellt aus 1,2 g Natrium und 150 cm³ wasserfreiem Äthanol, werden 9,1 g 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-methyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin eingetragen. Zur Bildung des Natriumsalzes wird 1 Stunde bei Zimmertemperatur gerührt. Man versetzt mit 7 g β -Diäthylamino-äthylchlorid, erhitzt 4 Stunden zum Sieden, dampft dann im Vakuum zur Trockne ein, löst den Rückstand in 100 cm³ 1 n-Salzsäure, stellt mit Natronlauge auf den pH-Wert 10 ein und nimmt das ausgefallene Öl in Äther auf. Der Ätherrückstand wird mit alkoholischer Salzsäure versetzt. Letztere wird eingedampft und der Rückstand aus Essigester umkristallisiert. Man erhält so das Hydrochlorid des 1-Isopropyl-5-(β -diäthylaminoäthyl)-6-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidins vom Schmelzpunkt 166 bis 168° (Ausbeute: 7 g).

Das als Ausgangsstoff verwendete 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-methyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin wird wie folgt erhalten:

Zu einer Lösung von 9,9 g 2-Isopropyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol in 50 cm³ Acetonitril gibt man 2,3 g Natrium unter Eiskühlung. Die Temperatur darf während der Reaktion nicht über 30° steigen. Sobald die exotherme Reaktion beendet ist, erhitzt man 4 Stunden auf 90 bis 95°. Das Reaktionsgemisch wird dann abgekühlt und mit 100 cm³ Äthanol versetzt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, gibt zum Rückstand 150 cm³ 2 n-Natronlauge und extrahiert das überschüssige Acetonitril mit Chloroform. Die wässrige Phase wird durch Zugabe von 5 n-Salzsäure auf den pH-Wert 3 bis 4 gestellt, wobei nach längerem Stehen ein fester Niederschlag ausfällt, den man abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält das 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-methyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin der Formel



in weißen Kristallen vom Schmelzpunkt 195 bis 196°.

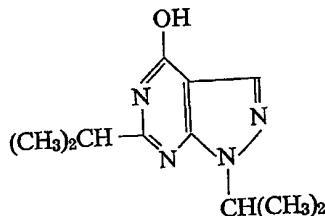
11

Beispiel 9

Eine Lösung von 11 g 1,6-Diisopropyl-4-hydroxy-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin in 75 cm³ 2 n-Natronlauge wird mit 6,3 g Dimethylsulfat versetzt, und es wird 2 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt und über Nacht stengelassen. Man nutsch hierauf vom ausgefallenen Niederschlag ab und kristallisiert aus Petroläther. 1,6-Diisopropyl-5-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin wird so in farblosen Kristallen vom Schmelzpunkt 75 bis 77° erhalten (Ausbeute: 9 g).

Das als Ausgangsstoff verwendete 1,6-Diisopropyl-4-hydroxy-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin wird wie folgt erhalten:

In 160 cm³ Isobutyronitril werden 39,6 g 2-Isopropyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol und 9,2 g Natrium fein zerkleinert eingetragen. Man erhitzt innerhalb einer Stunde auf 110° und hält 4 Stunden unter Rühren diese Temperatur. Nach dem Erkalten versetzt man mit 15 cm³ Äthanol, dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 100 cm³ 2 n-Natronlauge auf und schüttelt die alkalische Lösung mit Chloroform aus. Die wässrige Phase wird durch Zugabe von 5 n-Salzsäure auf den pH-Wert 5 bis 6 gestellt, wobei ein festes Produkt ausfällt. Letzteres wird mehrmals aus Äthanol umkristallisiert. 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-isopropyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin der Formel



wird so in weißen Kristallen vom Schmelzpunkt 175 bis 177° erhalten.

Beispiel 10

In eine Natriumäthylatlösung, hergestellt aus 1,05 g Natrium und 150 cm³ Äthanol, werden 10 g 1,6-Diisopropyl-4-hydroxy-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin eingetragen. Zur Bildung des Natriumsalzes wird 1 Stunde bei Zimmertemperatur gerührt. Man versetzt mit 6,5 g β -Diäthylamino-äthylchlorid, erhitzt 4 Stunden zum Sieden, dampft dann im Vakuum zur Trockne ein, löst den Rückstand in 100 cm³ 1 n-Salzsäure, stellt mit Natronlauge auf den pH-Wert 10 und nimmt das ausgefallene Öl in Äther auf. Der Ätherrückstand wird destilliert. 1,6-Diisopropyl-5-(β -diäthylaminoäthyl)-4-oxo-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin geht bei 138 bis 140° bei einem Druck von 0,05 mm Hg über (Ausbeute: 9 g).

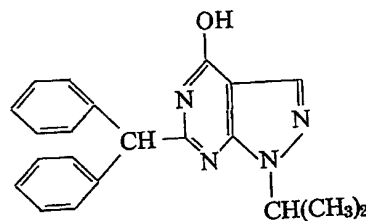
Beispiel 11

In eine Natriumäthylatlösung, hergestellt aus 0,35 g Natrium und 150 cm³ Äthanol, werden 5,2 g 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-diphenylmethyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin eingetragen. Zur Bildung des Natriumsalzes wird 1 Stunde bei Zimmertemperatur gerührt. Man versetzt mit 2,1 g β -Diäthylamino-äthylchlorid, erhitzt 4 Stunden zum Sieden, dampft im Vakuum zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus Petroläther. 1-Isopropyl-6-diphenyl-

methyl-5-(β -diäthylaminoäthyl)-4-oxo-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin wird so in farblosen Kristallen vom Schmelzpunkt 124 bis 125° erhalten (Ausbeute: 3,8 g).

Das als Ausgangsstoff verwendete 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-diphenylmethyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin wird wie folgt erhalten:

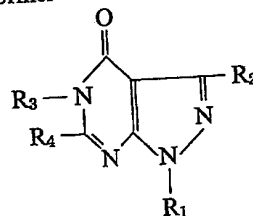
20 g Diphenylacetonitril und 19,7 g 2-Isopropyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol werden auf 70° erwärmt und mit 2,3 g Natrium in kleinen Stücken versetzt. Man erhitzt dann 4 Stunden auf 110 bis 120°, läßt erkalten, zerstört das überschüssige Natrium mit Äthanol und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit 300 cm³ Wasser versetzt, und es wird mit 2 n-Salzsäure auf den pH-Wert 3 eingestellt, worauf sich ein fester Niederschlag ausscheidet. Von letzterem nutsch man ab, kocht diesen mit viel Petroläther zur Abtrennung von noch vorhandenem Ausgangsmaterial aus und kristallisiert den in Petroläther nicht gelösten Anteil aus Äthanol um. 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-diphenylmethyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin der Formel



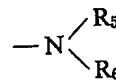
wird so in weißen Kristallen vom Schmelzpunkt 226 bis 227° erhalten.

PATENTANSPRUCH:

Verfahren zur Herstellung von 4-Oxo-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinen der allgemeinen Formel



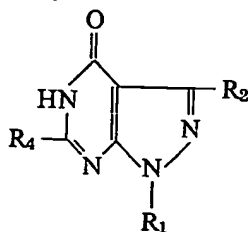
worin R₁ ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest oder einen Phenylrest, R₂ ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest und R₃ einen unsubstituierten oder durch Hydroxygruppen, Halogenatome oder den Rest



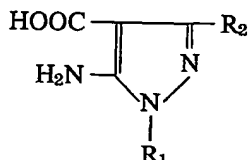
substituierten Alkylrest bedeutet, wobei R₅ und R₆ Wasserstoffatome oder Alkylgruppen oder zusammen einen gegebenenfalls durch ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom unterbrochenen Alkylrest darstellen, und R₄ für einen Alkyl- oder Aralkylrest steht, sowie von ihren Salzen und den quaternären Ammoniumverbindungen der 5-Aminoalkylverbindungen, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise entweder

13

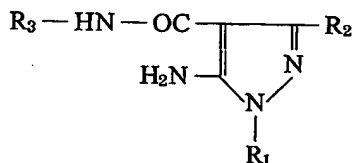
- a) ein 4-Oxo-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin der allgemeinen Formel



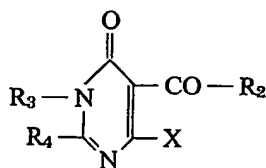
- mit einem reaktionsfähigen Ester eines Alkohols der allgemeinen Formel R_3OH oder mit einem aliphatischen Epoxyd umgesetzt oder
b) eine 3-Amino-pyrazol-4-carbonsäure der allgemeinen Formel



- oder deren Ester der Halogenide mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel R_4-COOH oder deren Estern, Halogeniden, Anhydrid, Amid oder Aminoäthern oder den entsprechenden Schwefelderivaten oder mit dem Amidin oder Nitril in Gegenwart einesamins der allgemeinen Formel R_3-NH_2 umgesetzt oder
c) ein Pyrazolderivat der allgemeinen Formel



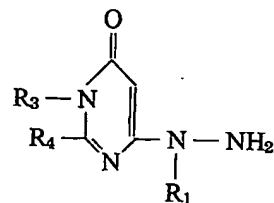
- mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel R_4-COOH oder deren Estern, Halogeniden, Anhydrid, Amid oder Iminoäthern oder den entsprechenden Schwefelderivaten oder mit dem Amidin oder Nitril kondensiert oder
d) ein 4-Oxo-3,4-dihydro-pyrimidin der allgemeinen Formel



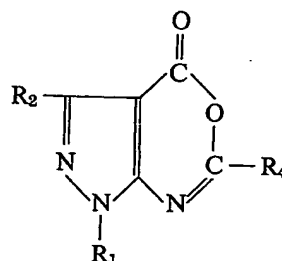
worin X für eine freie oder verätherte Mercaptogruppe oder ein Halogenatom

steht, mit einem $R_1-NH-NH-R_7$ der allgemeinen Formel $R_1-NH-NH-R_7$, worin R_7 ein Wasserstoffatom oder eine Acylgruppe bedeutet, umgesetzt und gegebenenfalls vor oder gleichzeitig mit dem Ringschluß die Acylgruppe abhydrolysiert oder

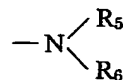
- e) ein 4-Oxo-6-hydrazino-3,4-dihydro-pyrimidin der allgemeinen Formel



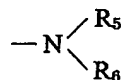
- mit einer Säure der allgemeinen Formel R_2COOH oder einem reaktionsfähigen Derivat einer solchen Säure erwärmt oder
f) ein 4-Oxo-pyrazolo[3,4-d]oxazin der allgemeinen Formel



- mit einem Amin der allgemeinen Formel R_3-NH_2 erwärmt und gegebenenfalls anschließend in erhaltenen Verbindungen mit einer Hydroxyalkyl- oder Halogenalkylgruppe in 5-Stellung diese in eine durch den Rest



substituierte Alkylgruppe umwandelt und/oder erhaltene Verbindungen, die in 5-Stellung eine durch den Rest



substituierte Alkylgruppe enthalten, quaternisiert und/oder erhaltene freie Verbindungen in ihre Salze oder erhaltene Salze in die freien Verbindungen überführt.

In Betracht gezogene Druckschriften:
Deutsche Auslegeschrift Nr. 1 056 613.

THIS PAGE BLANK (USPTO)